ナフチリジン類を中心とした含窒素複素環化合物の合成と反応の研究

濱田 喜樹,* 竹内 烈

名城大学薬学部, 〒468-8503 名古屋市天白区八事山 150

Studies on the Syntheses and Reaction of Nitrogen-Containing Heterocyclic Compounds Centered the Naphthyridines

Yoshiki HAMADA* and Isao TAKEUCHI

Faculty of Pharmacy, Meijo University, 150 Yagotoyama, Tempaku,
Nagoya 468-8503, Japan

(Received October 14, 1999)

1, X-Naphthyridines (X=5, 6, and 8) (**1—3**) were synthesized in a high yield by the Skraup reactions of 4-, 3-, and 2-aminopyridines with glycerol, in the presence of ferrous sulfate and boric acid. The improved syntheses were applied to the syntheses of 1,5-, 1,6-, and 1,8-naphthyridines (**4—28**), pyridonaphthyridines (**31, 32**), benzonaphthyridines (**38—42**), naphthonaphthyridines (**44, 48, 49, 59**). New synthetic methods of naphtho[1,2-*b* or 2,1-*b*][1,8]naphthyridine (**62, 63**), benzo[*b*][1,8]naphthyridine (**41**) and benzo[*g*]quinoline (**67**) were developed and their compounds obtained conveniently. Reissert reaction of 1,6-naphthyridine (**2**) using triethylbenzylammonium chloride (TEBA) produced Reissert compounds and ring-opened compounds. Reissert reaction of 1,7-naphthyridine (**29**), 4,7- (**87**), 4,6-phenanthroline (**38**) gave the Reissert compounds, and the compounds (**2, 38**) gave their pseudo bases (**79, 90**). Reissert-type reactions of benzo[*f*]quinoline (**68**), and 1,7-phenanthroline (**105**) with acyl chloride and phosphite, gave α - and γ -phosphonate, and **87** produced α, α' - (**108a—c**) and α, γ' -diphosphonates (**109a—c**). The structure of **108c-1** was determined to be *trans*-type by an X-ray analysis. Compounds **1—3, 29**, and benzo[*f* or *h*]quinoline were treated with dimethyl sulfoxide in the presence of sodium hydride to give mainly methylated compounds at the position *para* to the ring-nitrogen. When benzo[*f* or *h*]quinoline *N*-oxide was treated with methylsulfinylmethyl carbanion in the usual procedure, a new reaction took place to produce phenanthrene in an excellent yield. The same reaction of 1,10-, 1,7-, or 4,7-phenanthroline *N*-oxides (**143—145**) resulted in the liberation of the *N*-oxide group to form benzo[*f* or *h*]quinoline, but isoquinoline *N*-oxide afforded to benzazepine derivatives (**161**). Reaction of quinaldine with methylsulfinylmethyl carbanion gave novel tricyclic compound (**121a**). The oxidation of **41, 62**, and **63** with peroxy acids afforded novel products such as seven-membered 1,4-oxazepine derivatives.

Key words—naphthyridine; benzonaphthyridine; naphthonaphthyridine; Skraup reaction; Reissert reaction; methylsulfinylmethyl carbanion

はじめに

ナフチリジン類の研究に着手したきっかけとして、ピリジン、キノリン、イソキノリン、アクリジン等の含窒素複素環化合物については、合成法や反応性について種々の研究がなされているが、ナフチリジン類についてはあまり研究がなされていなかったこと、また、含窒素複素環化合物は医薬品及び基礎化学研究の中心になると思い、ナフチリジン類を中心とした改良合成法による多環化合物の合成を行い、Reissert 反応, methylsulfinylmethyl carbanion によるメチル化反応及び有機過酸による酸化などを中心として纏めたものを以下に述べる。

1. 合成

1-1. ナフチリジン類の合成 ナフチリジンには 1,5-, 1,6-, 1,7- 及び 1,8-ナフチリジンと 2,6- 及び 2,7-ナフチリジンの 6 種類がある。その中の 1,X-ナフチリジン (X=5, 6, 7, 8) について Skraup 反応による合成を検討した。ナフチリジン類の合成法の 1 つである Skraup 反応によって、最初は 1,5-ナフチリジン¹⁾のみが得られていたが、Paudler, Kress²⁾ は酸化剤として Sulfo-mix (20% 発煙硫酸とメタニトロベンゼンスルホン酸の混合物) を使用することによって、それまで合成できなかった 1,6- 及び 1,8-ナフチリジンを Skraup 反応によって一段階で合成した。しかし、収率は 40% と 30% で、まだ改良の余

地があると筆者は考え、まず第一に酸化剤としては、メタニトロベンゼンスルホン酸ナトリウムを使用している1,5-ナフチリジン(1)の合成法¹⁾が50%と収率がよいことから、この方法を1,6-及び1,8-ナ

フチリジンの合成に適用したところ、1,6-ナフチリジン(2)では文献²⁾より低収率であったが1,8-ナフチリジン(3)では45%の収率であった。³⁾ また反応条件として硫酸の濃度、反応温度、反応時間等の検討も行ったが、これ以上の収率で得ることはできなかった。

Cohn⁴⁾は触媒として硫酸第一鉄とホウ酸を同時に加えると収量が増加することを報告している。以上の知見を基にして、触媒を加えることによるSkraup反応の改良を企てた。すなわち1,8-ナフチリジンの合成において硫酸第一鉄とホウ酸の両触媒を加えて行ったところ、70%の収率で3を得ることに成功した。そこでこの両触媒を加える方法を応用していくことを考え、1,5-及び1,6-ナフチリジンの合成にも適用したところ期待したように90%と70%の収率で1,2を得ることができた⁵⁾(Chart 1)。

置換基の効果を検討する目的で、1,8-ナフチリジン類(4—10)の合成を検討したところ、電子供与基があると生成物の収率がよく、ニトロ基があると原料を回収した(Chart 2)。

1,8-ナフチリジンのメチル誘導体の合成においてクロトンアルデヒド、メタアクロレイン、メチルビニルケトンなどの試薬に対して反応条件を検討したところ、メタニトロベンゼンスルホン酸ナトリウムを使用する方法(Method B)より Sulfo-mix と触媒を用いる方法(Method A)がよいことが Table 1 より明らかとなり1,8-ナフチリジン類(11—22)、1,5-及び1,6-ナフチリジン類(23—28)についても Method A によって合成した⁶⁾(Chart 3), (Table 1)。

1,7-ナフチリジン(29)の合成は、3-アミノピリジンのSkraup反応では1,5-ナフチリジンのみ得られて1,7-ナフチリジンは得られないので、8-クロロ-

Chart 3

Table 1

Improved one-step process of methyl-1,8-naphthyridines	Yield (%)	
	Method A ^{a)}	Method A ^{b)}
75	2
67	1.2
35	recovery

a) Using Sulfo-mix, FeSO₄ and H₃BO₃, b) Using sodium *m*-nitrobenzenesulfonate, FeSO₄ and H₃BO₃.

素の位置による反応性の相違に興味を持ち、その他のピリドナフチリジン類、ベンゾナフチリジン類及びナフトナフチリジン類の合成においても触媒を用いる改良 Skraup 反応を行った。

1-2. ピリドナフチリジン類の合成 4-アミノ-1,5-(**30**), 2-アミノ-1,8-(**33**), 及び 2-アミノ-1,6-ナフチリジン (**36**) 等から、改良 Skraup 反応によるピリドナフチリジン類の合成を企て、angular 型 (**31**, **32**) の合成は成功したが、linear 型 (**35**, **37**) の合成には失敗した⁹⁾ (Chart 5)。

1-3. ベンゾナフチリジン類の合成 改良 Skraup 反応を3-アミノ-, 4-アミノ-及び2-アミノキノリン等に応用し、4,6-(**38**) 及び1,6-フェナントロリン (**40**) を文献¹⁰⁾より高収率で得、linear 型のベンゾ [b]

1,7-ナフチリジンをパラジウム炭素で接触還元し、Rapoport, Batcho⁷⁾ の方法より1行程短縮して **29** を得た⁸⁾ (Chart 4)。

先に述べた 1,5-, 1,6- 及び 1,8-ナフチリジンの窒

Chart 7

[1,8] ナフチリジン (41) を低収率 (25%) ながら得ることができた¹¹⁾ (Chart 6).

1-4. ナフトナフチリジン類の合成 ナフトナフチリジン類には 36 種の異性体があり、まだほとんど合成されていないので、その化学的研究は未知である。手始めとして 3-アミノベンゾ [*f* or *h*] キノリンから改良 Skraup 反応によってナフトナフチリジン類の合成を企てた¹²⁾ (Chart 7, 8).

ナフタレン中間体の α 位の σ -complex は β 位のものより安定なことが知られており、Skraup 反応の 2-アミノ又は 3-アミノフェナントレン¹³⁾からはベンゼノイドの安定性の影響で、閉環体は通常 angular 型が得られている。しかし、3-アミノベンゾ [*f* or *h*] キノリン (43, 47) からは linear 型の 44, 49 が得られた。このような linear 型が生成するのは 3-アミノピリジンより 1,5-ナフチリジンが得られるように、¹⁴⁾ 窒素原子の電子吸引性でパラ位がより不活性化されてきたものと思われる。さらにテトラヒドロ-3-アミノベンゾ [*h*] キノリン (52) を用いると angular 型 (53) の収率が増加し、linear 型は得られなかつ

た。また、3-アミノベンゾ [*g*] キノリン (58) 及びテトラヒドロ-3-アミノベンゾ [*g*] キノリン (60) からはそれぞれの angular 型 (59, 61) のみが得られた (Chart 7, 8).

以下のナフトナフチリジン類は改良 Skraup 反応では、原料においても合成が困難と思われることから、他の合成法を開発した。

その始めとしてナフト [1,2-*b*] [1,8] ナフチリジン (62) とナフト [2,1-*b*] [1,8] ナフチリジン (63) を以下の方法で合成した。¹⁵⁾

1-テトラロンと 2-aminonicotinaldehyde による閉環¹⁶⁾を参考にして、 α -及び β -ナフトールと 2-aminonicotinaldehyde との反応条件を種々検討し、62 (51%) と 63 (61%) を合成することに成功した (Chart 9).

1-5. ベンゾ [*b*] [1,8] ナフチリジンの合成 ベンゾ [*b*] [1,8] ナフチリジン (41) は 2-アミノキノリンの Skraup 反応によっても得られたが、¹¹⁾ 5,6,7,8-テトラヒドロ-1,9-ジアザアントラセンの脱水素とその酸化によって収率よく合成した¹⁷⁾ (Chart 10).

1-6. ベンゾ[g]キノリンの合成 ベンゾ[g]キノリンの合成は Skraup 反応からは 2 行程かかり,¹⁸⁾ 原料のテトラヒドロ-β-ナフチルアミンの合成で副生するテトラヒドロ-α-ナフチルアミンの分離も簡単にはいかないため、新しい合成法で合成した。すなわち、Skraup 反応の反応中間体であるアクロレインによく似た反応性を示すマロンジアルデヒ

ド (MDA) を β -ナフチルアミンに反応させることにより, Skraup 反応では得られなかった linear 型のベンゾ [g] キノリン (67) を, 副生したベンゾ [f] キノリン (68)¹⁹⁾ とともに簡便に得ることができた²⁰⁾ (Chart 10). 最近, 他の合成法によるベンゾ [g] キノリンの報告²¹⁾も提出されている.

以上の化合物の化学反応は, 次の章で述べる.

2. 反応性

2-1. Reissert 反応 キノリン, イソキノリン等の Reissert 反応については Popp²²⁾ の総説がある. ナフチリジン類について2つの窒素の内, いずれの位置の窒素に優先的にこの付加反応が起こるかを各種の試薬を反応させて検討した. その結果 1,6-ナフチリジンでは6位の窒素に反応した. すなわ

Chart 11

Chart 12

ち、1,6-ナフチリジン (2) と脂肪族の酸クロリド (RCOCl : $\text{R}=\text{CH}_3$, C_2H_5 , C_3H_7) の反応では Reissert 化合物 (72—74) の収率が低く、ベンゾイルクロリドでは pseudo base の 6-benzoyl-5,6-dihydro-1,6-naphthyridine-5-ol (79) を高収率で得られるのみであった。²³⁾ その後、相関移動触媒 triethylbenzylammonium (TEBA) を Reissert 反応に用いた報告²⁴⁾を応用して、TEBA を 2 との反応に使用したところ収率も向上し、ベンゾイルクロリドでも通常の Reissert 化合物 (78) を得ることができた。その他に開環体 (75—77, 80) も得られたが、pseudo base を経由して生成したものと推定される。²⁵⁾

またスルホニルクロリドを用いたときは、スルホニル基が脱離したニトリル (82) が得られ、カルバモイルクロリドでは Reissert 化合物 (83) を得た (Chart 11).²³⁾

医薬品合成への応用として、1,6-ナフチリジンの Reissert 化合物 (78) よりパパペリンの類似体 (85) を合成した (Chart 12)。作用はパパペリンの 25 分の 1 で、抗アセチルコリン作用は 2 分の 1 であった。²⁶⁾

1,7-ナフチリジン (29) に KCN とベンゾイルクロリドを水溶媒中 TEBA を用いない Reissert 反応を

Chart 13

行ったところ、1,6-ナフチリジン (2) と異なり、通常の Reissert 化合物 (86) が得られた¹¹⁾ (Chart 13)。

以上述べたように 1,6-ナフチリジンの Reissert 反応で TEBA を使用したとき、脂肪族酸クロリドの場合は 1,6-ナフチリジンが共有するイソキノリンの性質による Reissert 化合物が得られ、またベンゾイルクロリドでは 1,6-ナフチリジンに特有な性質により pseudo base (79) が得られ、酸クロリドの種類による反応性の相違が見られた。

アザフェナントレン類の Reissert 反応においてはベンゾ [f] キノリン (68)、1,7-フェナントロリンについては既に報告²⁷⁾があるが、4,7-フェナントロリン (87) については未報告であったので反応を行い、4 位の窒素に反応した Reissert 化合物 (88) を得た。

次に、アザフェナントレン類 (68, 87, 1,7-フェナントロリン) に TEBA を触媒として Reissert 反応を行ったところ、すべて原料回収に終わった。触媒の TEBA がすべての Reissert 反応に有効であるとは限らないことが明らかとなった²⁵⁾ (Chart 14)。

4,6-フェナントロリン (38) に Popp²²⁾ の方法により、Reissert 反応を行い、A—C の 3 つのタイプの生成物を得た。A は通常の Reissert 化合物、B は OH の付加体、C は溶媒中のメタノールが反応したと思われる付加体などである。さらに今迄の Reissert 反応に対して、Hückel 法によりどちらの窒素に反応するかについては、生成物の共役系の安定性が大きい方に反応すると予想される理論と実験結果の一致が見られた²⁸⁾ (Table 2)。

2-2. トリアルキルホスファイトを用いる Reissert タイプの反応 今迄 1,6-ナフチリジン及び

Chart 14

4,6-フェナントロリン等に対する Reissert 反応について述べてきたが、最近、試薬としてシアン化カリウムの代わりにトリアルキルホスファイトを用いて、ピリジン,²⁹⁾ キノリン,³⁰⁾ イソキノリン³¹⁾等のホスホネートの合成についての報告がある。この方法

でベンゾ [*f* or *h*] キノリンについて反応を行ったところ、ベンゾ [*f*] キノリン (68) からはピリジン、キノリンと同様に α -と γ -ホスホネート (99a—c, 100a—c) がそれぞれ得られた³²⁾ (Chart 15)。

この反応は Reissert 反応と類似しており、Reissert

Table 2

Starting material	Possible localized models	π -Electron energy (β -unit)	Order of expected product	Experimental product
1	10.05828	2 > 1	2
	2	10.52692
3	10.92344	4 > 5 > 3	4
	4	11.38548		
	5	11.37670
6	17.10	7 > 6	7
	7	17.341

Chart 15

タイプの反応³³⁾に属すると考えられる。またベンゾ[h]キノリン(104)についても Chart 15 と同様な反応を行ったが原料を回収した。理由としては酸クロリドとベンゾ[h]キノリンの H-10 との立体的影響があると考えられる。また酸クロリドとしてスルホニルクロリドを用いたとき、イソキノリンからはホスホネートが得られるが、キノリン及びベンゾ[f]キノリンからは原料を回収し、反応性の相違が見られた。これらの反応性は、Reissert 反応の反応性³⁴⁾と類似している。

1,7-及び4,7-フェナントロリンについても同様の

反応を行い、1,7-フェナントロリン(105)では立体障害が考えられるため7位の窒素に反応した α -と γ -ホスホネート(106a—c, 107a—c)がそれぞれ得られた。4,7-フェナントロリン(87)では立体障害が少ないこともあり α,α' -ジホスホネートと α,γ' -ジホスホネート(108a—c, 109a—c)がそれぞれ得られた³⁵⁾(Chart 16)。

上記の α -ホスホネート(1,2-adduct)と γ -ホスホネート(1,4-adduct)は ^1H , ^{13}C と ^{31}P などの NMR スペクトルにおいて明らかな違いがある。それらのホスホネートの構造の確認は、最初は文献²⁸⁾にある

Chart 16

Chart 17

Table 3. Summary of the Characteristic Differences in NMR Spectra of 1,2- and 1,4-Adducts

NMR	1,2-Adduct	1,4-Adduct
^{31}P	19—21 ppm	23—24 ppm
$^{13}\text{C}(\alpha)$	48—54 ppm	35—45 ppm
$^1\text{H}(\alpha)$	5.9—6.5 ppm	4.4—4.9 ppm
$^1J_{\text{CP}}$	148—154 Hz	139—146 Hz
$^2J_{\text{HP}}$	16—21 Hz	21—26 Hz

Fig. 1. Absorption Spectra of Phosphonates Derived from Benzo[f]quinoline in EtOH

P-C-H のカップリングコンスタントにおいて、キノリンの α -ホスホネートの方が γ -ホスホネートより 3—4 Hz 小さいことから推定され、その他のデータ表 (Table 3) から α か γ のどちらのホスホネートかを決めた³⁶⁾ (Chart 17), (Table 3).

また α -と γ -ホスホネートの違いは UV スペクトルにも現れ、共役系の長い α -ホスホネートの方が γ -ホスホネートより安定で、UV スペクトルは長波長へシフトしている (Fig. 1).

2.3. ホスホネートの立体化学 4,7-フェナントロリン (87) とトリメチルホスファイトと ethyl chloroformate をヨウ化ナトリウムの存在下、反応させると dichlorocarbonyl-3,4,7,8-tetrahydro-4,7-phenanthroline-3,8-diphosphonate (108c) と 3,10-di-

Fig. 2. The Molecular Structure of 108c-1

a) Probability: 1/2

Chart 18

Chart 19

Table 4. The Reaction of *N*-Methylquinolinium Iodide (110) with Phosphite

Entry	Conjition	Solvent	Temp. (°C)	Time	Yield (%)	
					(111)	(112)
1	A	CH ₃ CN	30	5 min	—	4.7
2	A	CH ₃ CN	40	5 min	—	11.8
3	A	CH ₃ CN	40	10 min	0.8	15.7
4	A	CH ₃ CN	40	30 min	—	52
5	B	CH ₃ CN-C ₆ H ₆ (10 : 1)	30	15 min	57	—
6	B	CH ₃ CN-C ₆ H ₆ (10 : 1)	75	2 h	24.4	36.6
7	B	CH ₃ CN-C ₆ H ₆ (10 : 1)	75	15 h	—	47
8	B	DMF	75	1 h	—	24
9	B	C ₆ H ₆	75	2 h	44	15

Chart 20

phosphonate (109c) が得られ, 108c は更にカラムクロマトグラフィーで分離すると 108c-1 と 108c-2 に分離でき, X 線結晶構造解析により 108c-1 がトランス体で, 108c-2 がシス体であることを決めた³⁷⁾ (Chart 18), (Fig. 2). また, 試薬としてパラ置換ベンゾイルクロリドを反応させ, さらに詳細な検討も報告^{35b)}している.

Redmore³⁸⁾ は dialkyl phosphonate のアニオンを数

種の複素環化合物の *N*-アルキルの四級塩に反応させ, α -と γ -ホスホネートの両方を得ており, 同様な結果を *N*-アシルの四級塩とトリアルキルホスファイトの反応からも得ている.³⁹⁾ また近年, 秋葉らもアクリジンの四級塩に対する反応を行い, 同様な γ -ホスホネートを得ている. そこで, 著者らも以下の反応を行い, 試薬と溶媒などの反応条件を検討したことにより, キノリン, ベンゾ [f or h] キノリン, 1,5- 及び 1,8-ナフチリジン等の *N*-アルキルの四級塩に対しても α -又は γ -ホスホネートを選択的に得ることができた⁴⁰⁾ (Chart 19), (Table 4).

ベンゾ [g] キノリン (67) に試薬としてトリメチルシリルシアニドを用いた Reissert 反応を行い, 通常の Reissert 化合物 (113, 114) を得た. また, ホスファイトとの反応では, ピリジン, キノリン, ベンゾキノリン, フェナントロリン類とは異なり, α -ホスホネート (115) のみが得られた²⁰⁾ (Chart 20).

2.4. 求核試薬 (Methylsulfinylmethyl Carbanion) との反応

求核試薬である methylsulfinylmethyl carbanion⁴¹⁾ は, 含窒素複素環化合物の電子不足系化合物のメチル化剤として応用されている. 今迄にキノリン, イソキノリン, アクリジン等において窒素の γ 位に反応し, (イソキノリンは 1 位) それぞれ

Chart 21

Table 5

Compound	Reactivity indices	Position of reaction (<i>r</i>)									
		1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
	qr ^{a)}	1.3339	0.894	0.967	0.794	0.888	1.283	0.964	0.946	0.953	0.972
	fr ^{(-)(b)}		0.404	0.015	0.448	0.463		0.031	0.246		
	Sr ^{(-)(c)}		2.945	1.105	3.064	3.262		1.585	2.062		
	qr	1.309	0.902	0.933	0.850	1.309	0.902	0.933	0.850	1.006	1.006
	fr ⁽⁻⁾		0.280	0.068	0.345		0.280	0.068	0.345		
	Sr ⁽⁻⁾		3.199	1.521	3.468		3.199	1.521	3.468		
	qr	1.325	0.901	0.962	0.798	0.798	0.962	0.901	1.325	1.057	0.971
	fr ⁽⁻⁾		0.363	0.014	0.404	0.404	0.014	0.363			
	Sr ⁽⁻⁾		2.734	1.099	2.841	2.841	1.099	2.734			

Parameters: $\alpha_N = \alpha + 1.1\beta$, $\alpha_{C\alpha} = \alpha + 0.4\beta$, $\alpha_{C\beta} = \alpha + 0.1\beta$

a) qr: π -Electron density, b) fr⁽⁻⁾: Frontier electron density for nucleophilic substitution, c) Sr⁽⁻⁾: Superdelocalizability for nucleophilic substitution.

Chart 22

Fig. 3. Perspective View of 121a with Thermal Ellipsoids at 50% Probability and the Atomic Numbering

Octant shading ellipsoids denote the sulfur and nitrogen atoms.

のメチル化合物が得られている。⁴²⁾

著者ら³⁾もナフチリジン類に應用して1,6-ナフチリジンからはモノメチル体 (116) を、1,5-, 1,7- 及び1,8-ナフチリジンからはジメチル体 (117—119) が得られることを報告している (Chart 21), (Table 5).

また、置換基効果を検討する過程で、キナルジンに carbanion を反応させたところ、予想に反して2,4-ジメチルキノリンの他にメタ位にブリッジを有する化合物 (121a) が主生成物として得られた。⁴³⁾ 化合物 (121a) の構造は、¹H-NMR スペクトルにより推定し、還元反応をして 125 の構造を確認し、121a の分子力場計算、⁴⁴⁾ さらに X 線結晶構造解析⁴⁵⁾

等により構造を決定した (Chart 22), (Fig. 3).

ベンゾ [h or f] キノリンと carbanion の反応では予想されたメチル体 (126—128, 131—132) が得られたが、その N-オキソ (129, 133) との反応では脱 N-オキソして高収率でフェナントレン (130) が生成する新反応を発見し、その反応機構を重 DMSO を用いた反応で得られた重水素化合物 (135) よりプロトンシフトを経由しない反応機構 (Chart 23) を推定した。また、置換基がパラ位にある (137) との反応では脱 N-オキソするが、オルト位にある 136 との反応では立体障害により原料を回収した⁴⁶⁾ (Chart 23).

Chart 23

Chart 24

この反応を *o*-, *m*-, *p*-フェナントロリンの *N*-オキシド類 (143—145) にも応用したところ、これらからも脱 *N*-オキシド類 (104, 126, 127, 68) が得られ

た⁴⁷⁾ (Chart 24).

しかし、linear 型のベンゾ [g] キノリン及び 4,6-フェナントロリンの *N*-オキシド類 (150, 153, 155,

Chart 25

158) からは、通常のメチル体しか得られなかった。また、4,6-フェナントロリン類からは3位と5位の2種類のメチル体が得られることが予想されるので、Hückel's molecular orbital (HMO) 法より計算した反応性指数と比較し、実験からの生成物とよく一

致した^{18, 45)} (Chart 25, 26), (Table 6)。

イソキノリン *N*-オキッド (160) からは、予想外の環拡大反応が起こりベンズアゼピン誘導体 (161) が得られた⁴⁸⁾ (Chart 27)。

2-5. 過酸との反応 ベンゾ [g] キノリン (67),¹⁸⁾

Chart 26

Table 6. Reactivity Indices of 4,6-Phenanthrolines Calculated by the HMO Method

Compound No.	Position of reaction	Reactivity indices		Experimental result (position)
		π -Electron density (qr)	Frontier electron density (fr ⁻)	
38	3	0.9044	0.0496	5
	5	0.8801	0.4234	
153	3	0.9257	0.0549	5
	5	0.9696	0.3466	
155	3	0.9597	0.0216	5 (3, 5)
	5	0.8792	0.4230	
158	3	0.9597	0.0265	5
	5	0.9525	0.3528	

Parameters: $\alpha_N = \alpha + 0.5\beta_o$, $\alpha_N(O) = \alpha_o + \beta_o$, $\alpha_o = \alpha + \beta_o$.

Chart 27

Chart 28

Chart 29

Chart 30

4,6-フェナントロリン (38)⁴⁹⁾ 及びナフト [2,1-*b*] [1,5] ナフチリジン (44)⁵⁰⁾ と *m*-chloroperbenzoic acid (*m*-CPBA) 又は peracetic acid などの過酸との反応では、通常の *N*-オキシド体がそれぞれ得られたが (Chart 28), ナフト [1,2-*b*] [1,8] ナフチリジン (62) とナフト [2,1-*b*] [1,8] ナフチリジン (63)¹⁵⁾ では環拡大反応が起こり、1,4-オキシアゼピン誘導体 (174—177, 179—181) が得られた。この反応が起こる基本骨格を検討するため、ベンゾ [*b*] [1,8] ナフチリジン (41)¹⁷⁾ と過酸との反応を行ったところ、ナフト [1,2-*b*] [1,8] ナフチリジンやナフト [2,1-*b*] [1,8] ナフチリジンよりも高収率で 1,4-オキシアゼピン誘導体 (184—187) が得られた (Chart 29, 30)。以上の結果及びアクリジン、1,8-ナフチリジン (3) などは環拡大反応が起こらないことから、ベンゾ [*b*] [1,8] ナフチリジン (41) が環拡大反応を起こす基本骨格であると推定された。

おわりに

今回は、当研究室の竹内 烈講師が担当の分野を中心に纏めたが、杉浦道治講師が担当の (プソイド塩基型化合物の有機合成への利用)、伊藤義雄 助教授が担当の (*N*-置換ポルフィリン及びその金属錯化合物の化学的研究) 等についても研究を行っている。

謝辞 本研究は、名城大学薬学部薬品製造学教室において約 30 年間に大学院生、卒論生の協力によって得られた結果である。共同研究者として長年の間、反応性の計算と反応機構についてご助言、ご

支援を賜った横浜国立大学工学部 廣田 穰名誉教授に深謝致します。X 線結晶構造解析をお願いした名古屋市立大学薬学部 畑野研一郎博士、黒野幸久博士並びにご助言をいただいた八代 有教授の方々に感謝致します。なお、この報告の投稿をご推薦いただいた薬学会関係者の方々に感謝致します。

REFERENCES

- 1) Albert A., *J. Chem. Soc.*, **1960**, 1790—1793.
- 2) a) Paudler W. W., Kress T. J., *Chem. Commun.*, **1967**, 3—4; b) *Idem*, J., *J. Org. Chem.*, **32**, 832—833 (1967).
- 3) Hamada Y., Takeuchi I., Ono M., Hirota M., *Chem. Pharm. Bull.*, **19**, 1751—1755 (1971).
- 4) Cohn E. W., *J. Amer. Chem. Soc.*, **52**, 3685—3688 (1930).
- 5) Hamada Y., Takeuchi I., *Chem. Pharm. Bull.*, **19**, 1857—1862 (1971).
- 6) Hamada Y., Takeuchi I., Sato M., *Yakugaku Zasshi*, **94**, 1328—1334 (1974).
- 7) Rapoport H., Batcho A. D., *J. Org. Chem.*, **28**, 1753—1759 (1963).
- 8) Takeuchi I., Hamada Y., *Chem. Pharm. Bull.*, **24**, 1813—1821 (1976).
- 9) Hamada Y., Sato M., Takeuchi I., *Yakugaku Zasshi*, **95**, 1492—1497 (1975).
- 10) Paudler W. W., Kress T. J., *J. Org. Chem.*, **32**, 2616—2620 (1967); Kobayashi Y., Kumadaki I., Morinaga M., *Chem. Pharm. Bull.*, **17**, 1511—

- 1514 (1969).
- 11) Hamada Y., Takeuchi I., Hirota M., *Chem. Pharm. Bull.*, **22**, 485–492 (1974).
- 12) Takeuchi I., Hamada Y., *Heterocycles*, **29**, 2109–2114 (1989); Takeuchi I., Hamada Y., Hirota M., *Chem. Pharm. Bull.*, **28**, 747–751 (1993).
- 13) Krueger J. W., Mosettig E., *J. Org. Chem.*, **3**, 317–339 (1936); Mosettig E., Krueger J. W., *J. Am. Chem. Soc.*, **58**, 1311–1313 (1936).
- 14) Hauser C. R., Reynolds G. A., *J. Org. Chem.*, **15**, 1224–1232 (1950).
- 15) Takeuchi I., Asai K., Hamada Y., Masuda K., Suezawa H., Hirota M., Kurono Y., Hatano K., *Heterocycles*, **43**, 2139–2152 (1996).
- 16) Thummel R. P., Decloitre Y., Lefouln F., *J. Heterocycl. Chem.*, **23**, 689–693 (1986).
- 17) Takeuchi I., Naga N., Kariyama T., Hamada Y., Matsuzaki H., *Heterocycles*, **48**, 2125–2132 (1998).
- 18) Braun J. V., Gruber H., *Chem. Ber.*, **55**, 1710–1717 (1922); Mansske R. H. F., Kulka M., "Organic Reactions." Vol. 7, ed. by Blatt A. H., John Wiley and Sons, Inc., New York, 1953, pp. 87–88.
- 19) Clem W. J., Hamilton C. S., *J. Am. Chem. Soc.*, **62**, 2349–2352 (1940).
- 20) Takeuchi I., Ushida M., Hamada Y., Yuzuri T., Suezawa H., Hirota M., **41**, 2221–2231 (1995).
- 21) Krapcho A. P., Gilmore T. P., *J. Heterocycl. Chem.*, **36**, 445–452 (1999).
- 22) Popp F. D., *Advan. Heterocyclic Chem.*, **9**, 1–25 (1968).
- 23) Hamada Y., Takeuchi I., Matsuoka H., *Chem. Pharm. Bull.*, **18**, 1026–1033 (1970).
- 24) Koizumi T., *Synthesis*, **1977**, 497–498; Uff B. C., Budhram R. S., *Heterocycles*, **6**, 1789–1792 (1977).
- 25) Hamada Y., Shigemura K., *Yakugaku Zasshi*, **99**, 982–988 (1979).
- 26) Hamada Y., Shigemura K., *Yakugaku Zasshi*, **99**, 1225–1228 (1979).
- 27) Collonna M., *Gazz. Chim. Ital.*, **82**, 503 (1952); Bhattachajee D., Popp F. D., *J. Heterocycl. Chem.*, **17**, 1207–1209 (1980).
- 28) Hamada Y., Morishita K., Hirota M., *Chem. Pharm. Bull.*, **26**, 350–358 (1978).
- 29) Akiba K., Matsuoka H., Wada M., *Tetrahedron Lett.*, **22**, 4093–4096 (1981).
- 30) Akiba K., Kasai T., Wada M., *Tetrahedron Lett.*, **23**, 1709–1712 (1982).
- 31) Akiba K., Negishi, Y., Iwamoto N., *Synthesis*, **1979**, 55–56.
- 32) Takeuchi I., Shibata Y., Hamada Y., *Yakugaku Zasshi*, **104**, 1133–1139 (1984).
- 33) Vorbuggen H., Maas M., *Heterocycles*, **27**, 2659–2776 (1988).
- 34) Wefer J. M., Catala A., Popp F. D., *J. Org. Chem.*, **30**, 3075–3077 (1965).
- 35) a) Shibata Y., Takeuchi I., Hamada Y., *Yakugaku Zasshi*, **107**, 945–953 (1987); b) Takeuchi I., Hamada Y., Taira Z., *Heterocycles*, **32**, 261–268 (1991).
- 36) Suezawa H., Hirota M., Shibata Y., Takeuchi I., Hamada Y., *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, **59**, 2362–2364 (1986).
- 37) Takeuchi I., Shibata Y., Hamada Y., Kido M., *Heterocycles*, **24**, 647–649 (1986).
- 38) Redmore D., *J. Org. Chem.*, **34**, 1420–1425 (1969); Redmore D., U. S. Patent, 3694144 (1972) [*Chem. Abstr.*, **78**, 2998c (1973)].
- 39) Sheinkam A. K., Somoilenko G. V., Barnov S. N., *Zh. Obshch. Kim.*, **40**, 700 (1970) [*Chem. Abstr.*, **73**, 14931 (1970)].
- 40) Takeuchi I., Shibata Y., Hamada Y., *Heterocycles*, **23**, 1635–1638 (1985).
- 41) Corey E. J., Chaykovsky M., *J. Am. Chem. Soc.*, **87**, 1345–1353 (1965).
- 42) Russell G. A., Weiner S. A., *J. Org. Chem.*, **31**, 248–251 (1966).
- 43) Kato H., Takeuchi I., Hamada Y., Hirota M., *Tetrahedron Lett.*, **1978**, 135–136.
- 44) Terada Y., Takeuchi I., Hamada Y., *Chem. Pharm. Bull.*, **34**, 1917–1923 (1986).
- 45) Hatano K., Takeuchi I., Hamada Y., Yashiro T., Kurono Y., *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, **63**, 3013–3015 (1990).
- 46) Hamada Y., Takeuchi I., Hirota M., *Tetrahedron Lett.*, **1974**, 495–496; Hamada Y., Takeuchi I., *J. Org. Chem.*, **42**, 4209–4213 (1977).
- 47) Hamada Y., Morishita K., Ozawa I., Takeuchi I., Hirota M., *Chem. Pharm. Bull.*, **27**, 1535–1543 (1979).
- 48) Takeuchi I., Ozawa I., Hamada Y., Masuda H., Hirota M., *Chem. Lett.*, **1976**, 519–522; Takeuchi I., Masuda K., Hamada Y., *Chem. Pharm. Bull.*, **40**, 2602–2604 (1992).
- 49) Hamada Y., Takeuchi I., *Chem. Pharm. Bull.*, **24**, 2769–2774 (1976).
- 50) Terada Y., Takeuchi I., Koyasu K., Hamada Y., *Heterocyclic Commun.*, **2**, 447–451 (1996).